

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЭФФЕКТОВ ПСИХОАКТИВНЫХ СРЕДСТВ ПОСРЕДСТВОМ НОРМАЛИЗАЦИИ ЭЛЕКТРОГРАММ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н.Н. Каркищенко*, В.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, С.Ю. Харитонов

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область
143442, Московская область, Красногорский район, п. Светлые горы, владение 1

Дефицит адекватных методов выявления психотропных свойств резко затормозил поиск новых психоактивных соединений. Слабо исследованы роль и место в формировании психических процессов β - и γ -ритмов электрограмм мозга. С другой стороны, трудно выделить даже главные компоненты психотропных средств на животных для экстраполяции в отношении человека. Этим вопросам и посвящена данная статья. Работа выполнена на кошках со стереотаксически имплантированными в разные отделы мозга электродами. Поскольку коммерческие электроэнцефалографы малопримлемы для наших целей, в НЦБМТ ФМБА России были сконструированы специализированные устройства на микросхемах. Выбран оптимальный математический аппарат БПФ с оконным дискретным преобразованием Фурье на основе функций семейства Хэмминга.

Выполнялись нормализация и нормирование БПФ-преобразованных электрограмм мозга под влиянием доксиламина, ксилазина, кофеина, сертралина, фенотропила. Показана адекватность подхода к оценке фармакодинамики исследованных препаратов, имеющих, как правило, фазный характер, совпадающий с основными фармакокинетическими точками. β - и γ -диапазоны являются важнейшими показателями эффектов психотропных средств.

Ключевые слова: нейровизуализация, нормализация (нормирование), кошки, стереотаксически и хронически вживленные электроды, электрограммы головного мозга (ЭГМ), нормализованная ЭГМ (НЭМ), быстрое преобразование Фурье (БПФ), окно Хэмминга

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Каркищенко В.Н., Фокин Ю.В., Харитонов С.Ю. Нейровизуализация эффектов психоактивных средств посредством нормализации электрограмм головного мозга. *Биомедицина*. 2019;15(1):12–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-12-34>

Поступила 07.02.2019

Принята после доработки 11.02.2019

Опубликована 10.03.2019

NEUROIMAGING OF THE EFFECTS OF PSYCHOACTIVE SUBSTANCES BY MEANS OF NORMALIZATION OF BRAIN ELECTROGRAMS

Nikolay N. Karkischenko*, Vladislav N. Karkischenko, Yuriy V. Fokin,
Sergey Yu. Kharitonov

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk, Settlement Svetlye Gory, building 1

The lack of adequate methods for identifying the psychotropic properties of various chemical compounds has dramatically hindered the search for new psychoactive substances. The role of β - and γ -rhythms of brain electrograms in the elucidation of mental processes is poorly investigated. On the other hand, even the isolation of the main acting components of psychotropic substances in animal studies for extrapolating to humans presents a challenge. This article is devoted to the aforementioned issues. This research was performed on cats with electrodes that had been stereotactically implanted in different parts of the brain. Since commercial electroencephalographs were not suitable for our purposes, specialized microchip devices were designed at the Scientific Centre for Biomedical Technologies (SCBMT), Russia. As a mathematical instrument, the fast Fourier transform (FFT) algorithm with a window discrete Fourier transform based on Hamming functions was implemented.

Normalization of the FFT-transformed brain electrograms recorded under the influence of doxylamine, xylazine, caffeine, sertraline, phenotropryl was carried out. The suitability of the proposed approach for assessing the pharmacodynamics of the studied substances, which are characterized by a phase character coinciding with the main pharmacokinetic points, is demonstrated. The β - and γ -rhythms are shown to be the most important indicators of the effects of psychotropic substances.

Keywords: neuroimaging, normalization, cats, stereotactically and chronically implanted electrodes, brain electrograms, normalized brain electrograms, fast Fourier transform, Hamming window

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Karkischenko N.N., Karkischenko V.N., Fokin Yu.V., Kharitonov S.Yu. Neuroimaging of the Effects of Psychoactive Substances by Means of Normalization of Brain Electrograms. *Biomedicine*. 2019;15(1):12–34. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-1-12-34>

Submitted 07.02.2019

Revised 11.02.2019

Published 10.03.2019

Введение

Впервые Ричард Катон [12] обнаружил возникновение в мозге электрических потенциалов как при сенсорном раздражении, так и спонтанно, открыв и предложив термин «электроэнцефалография» (ЭЭГ). Ханс Бергер [11] дал толчок ЭЭГ, доказав, что ее частотные составляющие являются ритмами самого мозга. Бурное развитие ЭЭГ продвинулось от Бергера-ритма (α -ритм), но до последних лет ориентировалось на диапазон 0,5–35 Гц. Лишь в самые последние годы в поле зрения ученых попал гамма-ритм (γ -ритм), лежащий в диапазоне от 30 до 120–170 Гц. Он труден для анализа, т.к. его амплитуда ниже 10 мкВ и выявляется у человека лишь при работе мозга в критически сосредоточенном внимании. Некоторые авторы расширяют диапазон γ -ритма за 500 Гц.

Одним из ограничений глубокого анализа β - и γ -ритмов служила малая величина потенциалов и трудность их выделения из шумов. Требование времени, особенно

в военной физиологии, психофармакологии, спорте высших достижений, продиктовало необходимость расшифровки сути когнитивных процессов, восприятия, эмоциональных реакций, мобилизации энергетических, скоростных и волевых характеристик спортсмена, летчика, космонавта, оператора в боевых условиях и заставило обратиться к их анализу.

Одним из авторов данной статьи [5] в 70–80 гг. прошлого столетия было предложено решение этого вопроса путем нормирования ЭЭГ, преобразованной быстрым преобразованием Фурье (БПФ). Это существенно повысило точность измерения эффектов нейрпсихотропных средств. Метод получил название МППМ (модуль переходных процессов мозга), поскольку сами изменения ЭЭГ «обезличивались» и количественные проявления действия психотропных средств и реакция самого мозга выступали в относительных единицах в наиболее ярком и четком виде. Выявлялись более

интимные механизмы воздействия препаратов на мозг [3, 4, 5].

Развитие микроэлектроники, прикладной математики и психофармакологии дало нам ключ для принципиально новых исследований в этом направлении. Мы отказались от лапидарных методов регистрации ЭЭГ. Это потребовало пересмотра рутинных взглядов и формирования новой концепции нормализации экспериментальных электрограмм (ЭГ) по исходным, т.е. фоновым, характеристикам [7]. Для этого потребовалось создать усилители биопотенциалов на микросхемах, осуществлять оцифровку сигнала прямо с электрода.

Мы активно употребляем термин «электрограммы головного мозга» (ЭГМ) вместо ЭЭГ [7], поскольку последний принято понимать в чисто клиническом смысле как суммарный, хаотично замешанный поток импульсов, резко измененный при прохождении через структуры скальпа, электродных контактов и т.д. Из дальнейшего описания концепции будет ясно, что это не только новые методы, но и иные принципы и подходы к процессу.

Практически все, что известно сегодня о функциях и строении рецепторов, генерации и проведении сигналов в головном мозге, их информативности [1, 4], получено фармакохимическими методами [5]. Важная роль принадлежит клинической психофармакологии как критерию фундаментальных достижений.

Эффект фармакологического воздействия не только определяется «точкой приложения» на локальную констелляцию нейронов, но и через многие рецепторные и метаболические системы изменяет функции организма и, естественно, мозга в целом [3]. Процессы фармакодинамики и фармакокинетики лекарств тесно связаны, но не очевидны при экспериментальном и клиническом изучении. Количественный подход ЭГМ позволяет получить «соприкосновение» информа-

тивных точек фармакодинамики и фармакокинетики [7].

Другой стороной, интересующей нас, являются реакции ЭГМ в высокочастотной области β - и γ -ритмов (по ЭЭГ) при действии психотропных средств. Полагают, что γ -ритм — это пейсмейкерные посылки ретикулярной формации при максимальной активизации работы мозга. Интересно, что амплитуда γ -ритмов ниже 10 мкВ, обратно пропорциональна частоте [2, 8, 10]. Полагают, что γ -ритм связан с работой сознания и когнитивными функциями, а его амплитуда более 15 мкВ является патологической [3].

Недостаточная информативность результатов стандартной энцефалографии побуждает создавать новые подходы к детекции и анализу биоэлектрической активности мозга по параметрам ЭГ.

Фармакологическая коррекция интрацентральных отношений с помощью нейропсихоактивных средств и анализ получаемых данных посредством инновационных технологий детекции и распознавания может иметь большое значение для исследований сложных преобразований ЭГ мозга, прогнозирования психоактивных свойств биологически активных соединений и их комбинаций [5] и повышения информативности результатов доклинических исследований.

Целью работы явилась оценка влияния и нейровизуализация эффектов психоактивных средств разнонаправленного действия на интрацентральные отношения головного мозга крупных лабораторных животных (кошек) посредством анализа электрограмм, проводимого с помощью современного высокотехнологичного оборудования и программного обеспечения.

Материалы и методы

Объектами исследований явились взрослые кошки обоего пола в возрасте более 3 лет, не имеющие признаков чистопородности, массой тела 4–6 кг.

Кормление, содержание, карантин и обработка с животными подробно описаны в наших предыдущих работах по данной тематике [6, 7, 9].

Вживление электродов в головной мозг животных производилось стереотаксическим путем в виде разработанных электродных конструкций [6, 7].

Регистрация и анализ параметров электрограмм осуществлялись с помощью разработанных в НЦБМТ ФМБА России инновационных технических средств и программного обеспечения (микромодуль) [6, 7].

Выбор квазистационарных участков ЭГМ

Статистическая сложность электрограмм мозга, наличие в ней квазигармонических составляющих резко снижают эффективность их анализа. Это требует выбора достаточных для анализа стационарных участков, не менее 20–40 с.

Как известно из теоремы Котельникова (Шеннона — Найквиста), максимальная частота оцифровки сигнала должна быть как минимум в два раза выше максимальной частоты исследуемого амплитудного спектра. То есть любой аналоговый сигнал может быть восстановлен с какой угодно точностью по своим дискретным отсчетам, взятым с частотой $f > 2f_c$, где f_c — максимальная частота, которая ограничена спектром реального сигнала. Таким образом, повышая частоту дискретизации, возможно исследовать высокие диапазоны ЭГ мозга, получая информативные данные о структуре интрацентральных отношений головного мозга.

Об изменениях стационарности можно судить по показателям автокорреляционных функций, матожидания, а также по матожиданию (1) и дисперсии (2).

$$Im = \frac{Mi \max}{\sum_{i=1}^k Mi} \quad (1)$$

$$I_D = \frac{Di \max}{\sum_{i=1}^k Di}, \quad (2)$$

где I_m — коэффициент нестационарности по матожиданию, M_i — среднее значение процесса на i -м участке, D_i — значение дисперсии на i -м участке, I_D — коэффициент нестационарности дисперсии, k — число участков.

Выявление нестационарных участков по АКФ осуществлялось по формулам (3) и (4):

$$C_{ik} = \frac{1}{m} \sqrt{\sum_{\tau=0}^m [R_i(\tau) - R_k(\tau)]^2} \quad (3)$$

$$S_i = \frac{1}{n-1} \sum_{k=1}^n C_{ik}, \quad (4)$$

где $R_i(t)$ — значение АКФ i -го участка, $i=1, 2, 3 \dots n$.

Если S_i превышала значение, допустимое для обычной статистической выборочной изменчивости, то этот участок исключался. Для выяснения независимости выборочных оценок и выявления монотонных и колебательных трендов нами использованы критерии серии и тренда. Использование разностных фильтров приводило к снижению коэффициента нестационарности.

Исходя из комплексной программы электронного анализа ЭГ мозговых образований, нами определялись автокорреляционные функции (АКФ) и нормированные спектральные плотности процесса. Если ряд не удовлетворял условию стационарности, его пропускали через цифровой фильтр, устранявший нестационарную низкочастотную составляющую, и вновь подвергали проверке на стационарность.

Для дискретного стационарного временного ряда $X_1, X_2, X_3 \dots X_t$ выборочная оценка ковариационной функции определялась по формуле (5):

$$C_{xx}(rh) = \frac{1}{N} \sum_{t=1}^{N-r} (x_t - \bar{x})(x_{t+r} - \bar{x}), \quad (5)$$

где h — шаг квантования, определяемый из $n=1/2f_c$; f_c — наивысшая частота, присутствующая в анализируемой реализации; t — временной сдвиг АКФ.

Автокорреляционную функцию получаем из

$$\overline{R_{xx}}(\tau) = \frac{c_{xx}(\tau)}{c_{xx}(0)^0} \quad (6)$$

Исходя из формул (5) и (6), переходим к определению сглаженной выборочной оценки нормированной спектральной плотности:

$$\overline{G_{xx}}(f) = \overline{G_{xx}}\left(\frac{kf_c}{m}\right) = 2h \left[1 + 2 \sum_{\tau=1}^{m-1} D(\tau) \overline{R_{xx}}(r) \cos\left(\frac{\pi\tau k}{m}\right) \right], \quad (7)$$

где $k=0, 1, 2 \dots m$; $D(t)$ — весовая сглаживающая функция Тьюки, определяемая из следующего соотношения:

$$D(\tau) = \begin{cases} \frac{1}{2} & \left(1 + \cos \frac{\pi\tau}{m}\right); \text{ при } \tau = 0, 1, 2 \dots m \\ 0; & \text{при } \tau = m \end{cases} \quad (8)$$

Длина анализируемых реализаций составляла 10 с. Максимальный сдвиг АКФ составлял 2 с, т.е. $m=240$. Ширина окна спектральной плотности составляла 0,7 Гц.

ждение или депрессию активности исследуемых областей мозга в определенных ЭГ-ритмах.

Алгоритмы нормирования данных ЭГМ

Метод оценки спектра частотной области ЭГМ известен давно, но сравнительный анализ спектров с разницей по времени применяется впервые. Основой является преобразование отсчетов оцифрованного сигнала ЭГ $x(t)$ в амплитудный спектр $f(\omega)$ посредством преобразования Фурье (9).

В рамках данной работы нами было разработано программное обеспечение для математического анализа результатов нормирования (нормализации) ЭГМ при действии фармакологических факторов относительно фоновых значений ЭГМ.

$$f(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)e^{-2\pi i\omega t} dt \quad (9)$$

В основе метода, обозначенного нами как **НЭМ**, для сравнительного анализа лежит методика оценки изменений в частотной области спектра снятых ЭГ до воздействия исследуемых факторов (фоновые данные) и после. Метод позволяет увидеть возбу-

В реальной практике применен вариант быстрого преобразования Фурье (БПФ) (10), поскольку он обеспечивает высокую скорость работы программного комплекса.

$$X_{TN}(k) = \sum_{n=0}^M x(nT) \omega \left(\frac{n}{M}\right) e^{-2\pi i \frac{kn}{N}}, \text{ где } k=0, 1 \dots N-1 \quad (10)$$

Имея определенное количество последовательных чисел, мы можем оперировать ими как одним множеством (V). Любые операции над множествами выполняются поэлементно. То есть, например, множество {6, 2}, сложенное с множеством {2, 3}, будет равно множеству {8, 5}.

ляется с помощью микроконтроллера на компьютер.

Аналогово-цифровой преобразователь (АЦП) непрерывно, в течение одной секунды делает замеры с определенной частотой (в нашем случае — 128). После этого пакет входных данных отпра-

Диапазон измерений напряжения на АЦП равен от -5 В до +5 В. Соответственно, одна единица данных представляет собой разницу напряжения на АЦП между определенной парой электродов.

После того как множество данных (длиной 128) получено на компьютер, оно обрабатывается при помощи БПФ. После преобразования получается множество комплексных чисел, длина которого рав-

на длине изначального множества. На этом этапе в множестве могут быть как положительные, так и отрицательные числа.

После этого от множества берется первая половина элементов, т.к. после БПФ множество симметрично относительно центра. Затем для каждого элемента множества вычисляется модуль комплексного числа. Теперь мы имеем множество длин векторов комплексных чисел. На этом этапе числа в множестве становятся больше или равны нулю, т.к. операция «модуль комплексного числа» возводит оба компонента в степень, равную двум. А любое рациональное чис-

ло, возведенное в степень, равную двум, будет положительным.

После набора необходимых данных (фоновые измерения + минимум одно измерение после воздействия) выполняется нормирование по формуле (11):

$$V_{\text{нормированное}} = \text{atan}\left(\frac{V_{\text{воздействия}}}{V_{\text{фона}}}\right). \quad (11)$$

Под воздействием понимается множество, измеренное при действии фармакологических, химических или физических факторов.

Для удобства вычислений нами использована функция atan2 (арктангенс двойного угла):

$$\text{atan2}(y, x) = \begin{cases} \arctan\left(\frac{y}{x}\right) & \text{if } x > 0 \\ \arctan\left(\frac{y}{x}\right) + \pi & \text{if } x < 0 \text{ and } y \geq 0 \\ \arctan\left(\frac{y}{x}\right) - \pi & \text{if } x < 0 \text{ and } y < 0 \\ +\frac{\pi}{2} & \text{if } x = 0 \text{ and } y > 0 \\ -\frac{\pi}{2} & \text{if } x = 0 \text{ and } y < 0 \\ \text{undefined} & \text{if } x = 0 \text{ and } y = 0 \end{cases} \quad (12)$$

Данная функция (12) позволяет обработать возможные нули.

После этой операции получается множество, все элементы которого лежат в диапазоне от 0 до $+\pi/2$.

Для борьбы с растеканием спектра применяют более гладкую оконную функцию спектра с более значимым главным лепестком к низким уровням боковых лепестков. Когда входной сигнал дискретизируется по времени, а не непрерывно, анализ обычно выполняется с применением оконной функции, а затем — дискретного преобразования Фурье (ДПФ).

Оконная функция — это математическая функция, которая имеет нулевое значение за пределами некоторого выбранного интервала, обычно симметричная относительно середины интервала. Основным назначением оконных функций является сужение, а не сегментация.

В типичных приложениях используемые оконные функции представляются собой неотрицательные гладкие колоколообразные кривые. Прямоугольник, треугольник и другие функции также могут быть использованы.

Для оптимизации и повышения точности преобразования Фурье мы просчитали наши данные с целью выбора окна (например, окно Кайзера, преобразования Парзена, Барлета, Чебышева, Уэлча, Гаусса и др. нижеприведенные), дающего наибольшее приближение экстремумов ритмов ЭГМ фона и воздействия. Рассмотрим пять следующих окон.

Прямоугольное окно (иногда называемое окном вагона или окном Дирихле) эквивалентно замене всех значений последовательности данных, кроме N, нулями. **Треугольное окно** является B-сплайновым окном 2-го порядка и может рассматриваться как свертка

двух прямоугольных окон шириной $N/2$. *Синусоидальное окно* — автокорреляция синусоидального окна создает функцию, известную как *окно Бохмана*, т.е. с линейно разделенным вектором. *Окна Ханна и Хэмминга* — функция, являющаяся членом семейства косинусоумов и степеней синуса. В отличие от окна Хэмминга, конечные точки окна Ханна просто касаются нуля. Приближение коэффициентов к двум десятичным разрядам существенно понижает уровень боковых лепестков до почти равноправного условия. *Окно Блэкмена — Харриса* — функция, вышедшая из семейства функций Хэмминга (рис. 1). Обобщение семейства функций Хэмминга, полученное

$$w(n) = a_0 - a_1 * \cos\left(\frac{2 * \pi * n}{N-1}\right) + a_2 * \cos\left(\frac{4 * \pi * n}{N-1}\right) - a_3 * \cos\left(\frac{6 * \pi * n}{N-1}\right), \quad (13)$$

где $w(n)$ — мультипликатор для элемента n ; n — индекс элемента; N — количество элементов (размер окна); a — коэффициенты: $a_0=0,35875$, $a_1=0,487396$, $a_2=0,144232$, $a_3=0,01168$.

Блок-схема устройства представлена на рис. 2.

Нейровизуализация параметров ЭГМ

Получаемые данные представлены на трех графиках, нанесенных на круговую векторную диаграмму и отражающих средние значения:

1) фоновых измерений — красные линии;

путем добавления более смещенных функций *sinc*, предназначено для минимизации уровней боковых лепестков. В настоящее время эта функция используется наиболее часто и позволяет получать информативные данные. Строго говоря, существуют еще десятки видов окон и их перекрытий, но окно Блэкмена — Харриса принято нами как оптимальное и перспективное. Именно окно Блэкмена — Харриса дает наибольшее приближение параметров отдельных ритмов в фоновых и экспериментальных ЭГМ, как бы концентрируя спектральные картины и повышая точность расчетов.

Для вычисления данной функции используется следующая формула:

2) воздействия (экспериментальных данных) — синие линии;

3) НЭМ нормированных данных (десятичный логарифм) — желтые линии.

На диаграмме отмечены:

- цифровое кодирование по периметру — частоты ЭГ (1–64 Гц);
- спектральные характеристики ЭГ (круговые сектора) — от 0 (внутренний сектор) до $\lg 10^n$ (внешний сектор);

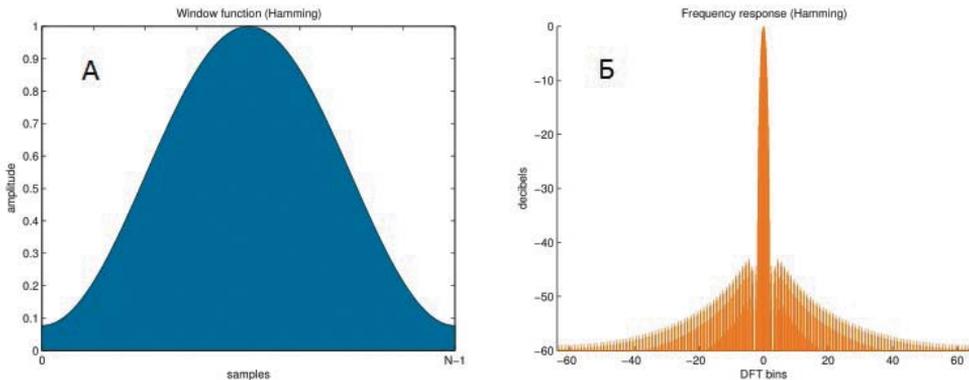


Рис. 1. Функция Хэмминга: А — окно Хэмминга, Б — нормированный спектр окна Хэмминга.
Fig. 1. Hamming function: A is the Hamming window; B is the normalized spectrum of the Hamming window.

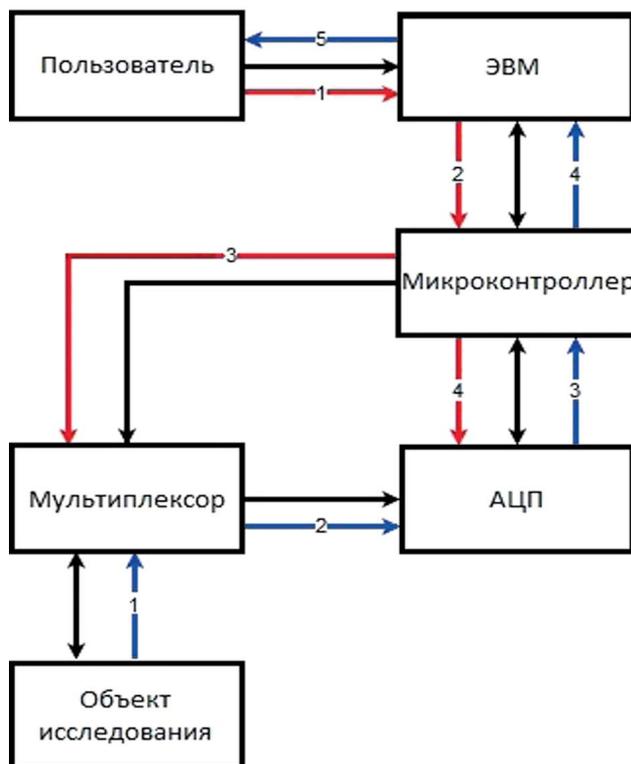


Рис. 2. Блок-схема устройства.

Первое действие (красные линии):

- 1) пользователь дает команду старта записи исследования и информацию об объекте исследования;
- 2) ЭВМ передает на микроконтроллер информацию об объекте исследования;
- 3) микроконтроллер настраивает мультиплексор с данными об объекте исследования;
- 4) микроконтроллер подготавливает АЦП к работе.

Второе действие (синие линии):

- 1) мультиплексор коммутирует сигнал от исследуемого объекта и передает его на АЦП;
- 2) АЦП, получая сигнал от мультиплексора, преобразует его в цифровую форму;
- 3) микроконтроллер забирает у АЦП результат преобразования;
- 4) микроконтроллер передает считанные данные из своей внутренней памяти в память ЭВМ на дальнейшую обработку;
- 5) после завершения записи ЭВМ оповещает об этом пользователя.

Fig. 2. A block diagram of the experimental device.

The first stage (red lines):

- 1) the user gives a command to start recording both the course of the study and information about the object under investigation;
- 2) the computer transmits the information about the object under investigation to a microcontroller;
- 3) the microcontroller adjusts the multiplexer to the information about the object under investigation;
- 4) the microcontroller prepares an ADC for operation.

The second stage (blue lines):

- 1) the multiplexer commutes the signal from the object under investigation and transmits it to the ADC;
- 2) having received the signal from the multiplexer, the ADC converts it into a digital form;
- 3) the microcontroller takes the conversion result from the ADC;
- 4) the microcontroller transfers the captured data from its internal memory to the computer memory for further processing;
- 5) upon the completion of the recording, the computer notifies the user thereof.

• базисная линия нормирования — с математической точки зрения, более корректно должна представлять собой нулевую линию, но для удобства восприятия и анализа принята за единицу. Расположение кривой НЭМ внутри (ближе к внутреннему сектору диаграммы) свидетельствует о снижении мощности частот ЭГ при воздействии по сравнению с фоновыми данными, расположение снаружи (ближе к внешнему сектору) — о повышении мощности частот ЭГ по сравнению с фоном.

На диаграммах указаны все частоты ЭГ анализируемого диапазона, и для удобства восприятия материала специалистами, привыкшими к традиционной форме интерпретации ЭГ, мы разграничили частоты согласно принятой классификации на дельта — δ (1–4 Гц), тета — θ (4–8 Гц), альфа — α (8–12 Гц), сигма — σ (12–16 Гц), бета — β (16–40 Гц) и гамма — γ (40–64 Гц) диапазоны, хотя результаты некоторых исследований показывают, что подобное деление не полностью соответствует современному представлению.

Оценка нейрпсихоактивных средств разнонаправленного действия

Доксиламин («Донормил», Франция) — блокатор гистаминовых H_1 -рецепторов из группы этаноламинов, оказывающий снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие, сокращающий время засыпания.

Ксилазин («Ксила», Нидерланды) — агонист центральных α_2 -адренорецепторов, оказывающий седативное, анальгезирующее и миорелаксирующее действие. Используется в ветеринарной практике как препарат для наркотизирования.

Кофеин («Кофеин-бензоат натрия», Россия) — психостимулирующее средство, усиливающее и регулирующие процессы возбуждения.

Сертралин («Стимулотон», Венгрия) — антидепрессант, селективный ингибитор обратного захвата серотонина (СИОЗС), а также норадреналина и допамина. Не

оказывает стимулирующего, седативного или антихолинергического действия. Не обладает сродством к м-холино-, серотониновым, допаминовым, гистаминовым, адрено-, ГАМК- и бензодиазепиновым рецепторам.

Фенотропил («Фенотропил», Россия) — ноотроп, имеющий также ярко выраженное ангиолитическое и нейромодулирующее действия. Улучшает память, настроение и процесс обучения.

Данные препараты являются отдельными представителями разных фармакологических групп, что и определило критерии выбора тестируемых средств. Поскольку изменения ритмических характеристик связаны в т.ч. со временем влияния на активность мозга и ВВД, мы сочли необходимым сопоставить временные изменения с фармакокинетическими параметрами тестируемых средств. В процессе анализа учитывались и их фармакодинамические показатели.

Все указанные препараты применялись в эквивалентных человеку терапевтических дозах, режим регистрации параметров ЭГ мозга определялся согласно имеющимся фармакокинетическим и фармакодинамическим данным, на графиках представлены наиболее характерные результаты по обозначенным реперным точкам.

Результаты исследований

Посредством регистрации и анализа ЭГ определены информативные параметры, свидетельствующие об изменении биоэлектрической активности мозга при действии тестируемых нейрпсихоактивных средств.

Результаты влияния доксиламина на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 3–8.

Через 30 мин после введения тестируемого препарата на ЭГ наблюдается преобладание мощности частот около 34 и 54–55 Гц, которые по ранее принятой классификации относятся к β - и γ -диапазнам. На данном этапе исследования препарат характеризу-

ется активирующим действием в заднем ядре гипоталамуса, наиболее выражено (здесь и далее — более чем на 50%) оно проявляется на частотах 7–11, 14–15, 36–37, 39–43 Гц (около 80%), 53–55, 61–64 Гц (около 60%). Также прослеживаются элементы угнетения в области 5–7, 11–14, 34–36 Гц. По всей видимости, на данном этапе анализа уже начинают прослеживаться тормозные эффекты препарата, вызванные активацией данной области мозга.

Через 2 ч после введения на ЭГМ наблюдаются пики сходной мощности практически на всем анализируемом диапазоне, с преобладанием в области около 37 Гц,

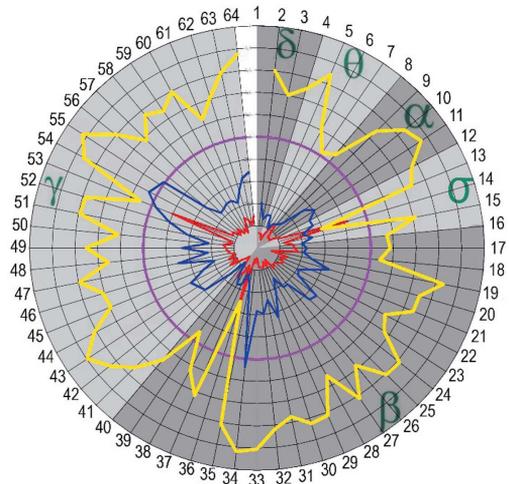


Рис. 3. Параметры ЭГМ и НЭМ через 30 мин после введения доксиламина.

Отдел мозга: NHP — nucleus hypothalamicus posterior — заднее ядро гипоталамуса.

Красная кривая — фоновые измерения, синяя кривая — воздействие, желтая кривая — НЭМ. Розовый контур — базисная линия нормирования. Цифровое кодирование по периметру — частоты, Гц. Круговые сектора — спектральные характеристики ЭГМ.

Fig. 3. Parameters of brain electrograms (BE) and normalized brain electrograms (NBE) 30 min after the administration of doxylamine.

Brain division: NHP — nucleus hypothalamicus posterior — the posterior nucleus of the hypothalamus.

The red curve is background measurements, the blue curve is impact, the yellow curve is NBE. The pink contour is the basic line of valuation. Digital coding on the perimeter is the frequency, Hz. Circular sectors are the spectral characteristics of BE.

относящейся традиционно к β -диапазону. Общая картина НЭМ на данном этапе исследования по-прежнему характеризуется активирующим действием в исследуемой области мозга, наиболее выражено оно проявляется на частотах 14–15, 36–37 Гц (80–120%). Также прослеживаются элементы угнетения в области 11–14, 15–16, 35–36 Гц (σ - и β -диапазон). На основании чего можно судить о продолжающемся тормозном действии тестируемого средства.

Через 4 ч после введения наблюдается аналогичная скачкообразная картина ЭГ с пиками сходной мощности практически на всем анализируемом диапазоне, однако кривая НЭМ существенно приблизилась к фоновой. В целом можно судить о небольших отличиях от фоновых данных — преимущественно в области около 9 и 29–30 Гц, по ранее принятой классификации относящихся к α - и β -диапазонам.

Однако через 6 ч после введения снова наблюдается активация данного участка мозга в виде повышения мощности частот по сравнению с фоном, наиболее отчетливо прослеживающегося на частотах около 14–15, 23–27, 36–37, 53–54 Гц.

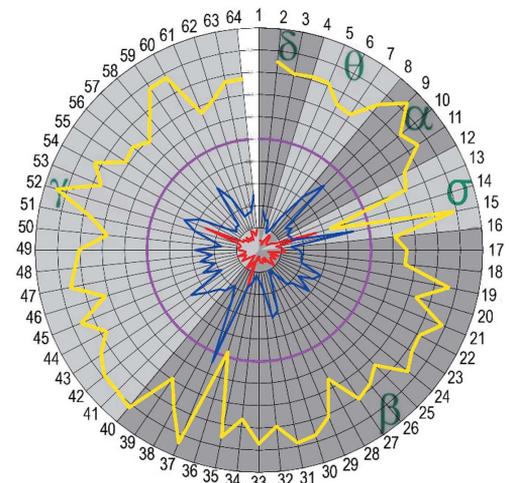


Рис. 4. Параметры ЭГМ и НЭМ через 2 ч после введения доксиламина. Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 4. BE and NBE parameters 2 h after the administration of doxylamine. For all designations, see Fig. 3

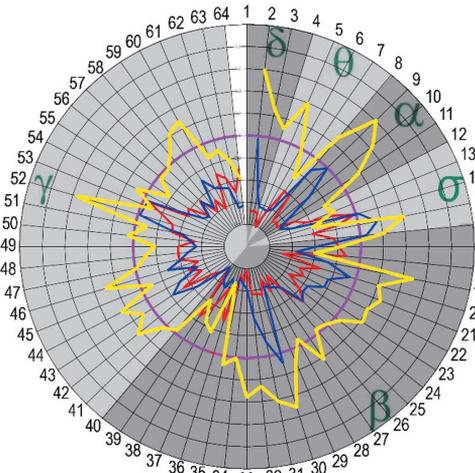


Рис. 5. Параметры ЭГМ и НЭМ через 4 ч после введения доксиламина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 5. BE and NBE parameters 4 h after the administration of doxylamine. For all designations, refer to Fig. 3.

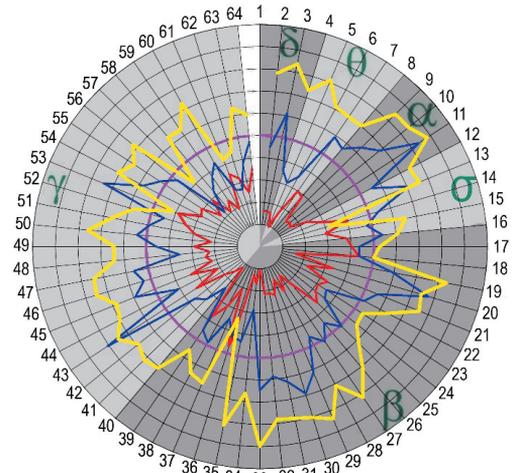


Рис. 6. Параметры ЭГМ и НЭМ через 6 ч после введения доксиламина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 6. BE and NBE parameters 6 h after the administration of doxylamine. For all designations, refer to Fig. 3.

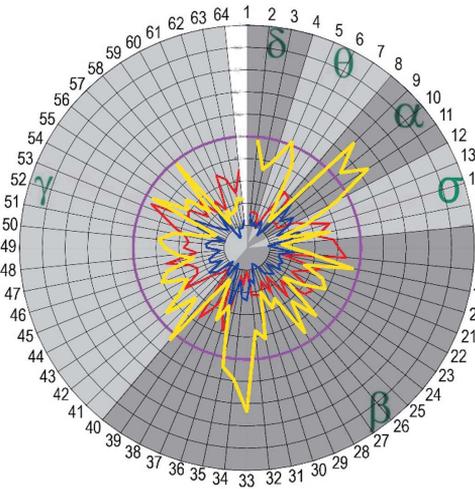


Рис. 7. Параметры ЭГМ и НЭМ через 8 ч после введения доксиламина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 7. BE and NBE parameters after 8 h after the administration of doxylamine. For all designations, refer to Fig. 3.

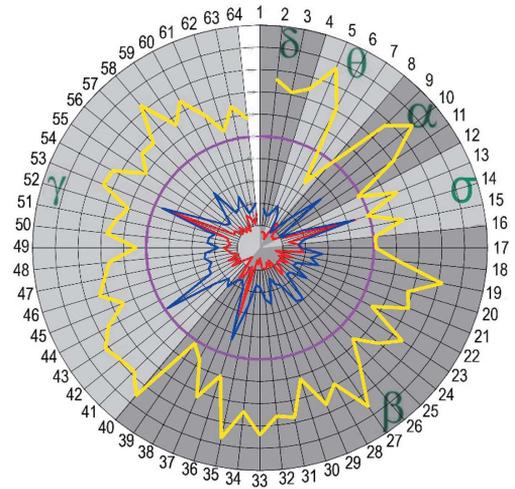


Рис. 8. Параметры ЭГМ и НЭМ через 24 ч после введения доксиламина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 8. BE and NBE parameters 24 h after the administration of doxylamine. For all designations, refer to Fig. 3.

Существенно картина ЭГМ меняется через 8 ч после введения. На данном этапе наблюдается угнетение гипоталамуса, наиболее выраженное на 5–8 Гц (около 80%), 11–14 Гц (около 100%), 33–37 Гц (около 120%) и 58–59 Гц (около 80%). Наблюдаются небольшие эпизоды активации (8–11 Гц,

около 100%). Данные эффекты, вероятно, связаны с окончанием успокаивающего действия доксиламина.

Через 24 ч после введения параметры НЭМ вновь отражают активацию исследуемой зоны мозга. Наибольшие изменения прослеживаются в области 7–10

и 17–19, 39–40 Гц (т.е. α - и β -диапазонов, согласно традиционной интерпретации), отражающие эффекты их нормализации, выравнивания.

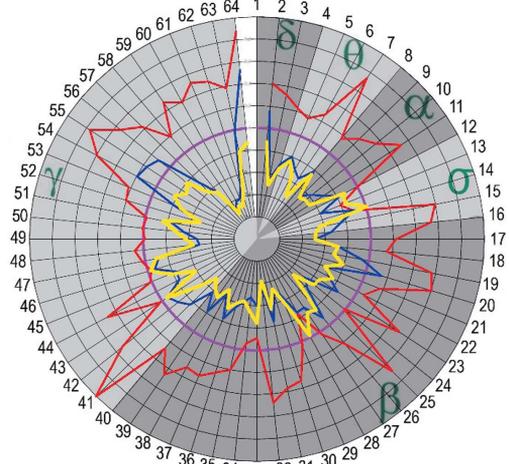


Рис. 9. Параметры ЭГМ и НЭМ через 20 мин после введения ксилазина.

Отдел мозга: Pr — Gyrus prorealis — прореальная извилина.

Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 9. BE and NBE parameters 20 min after the administration of xylazine.

Brain department: Pr — Gyrus prorealis — preoreal gyrus. For all designations, refer to Fig. 3.

Многофазное действие доксиламина заключается в преимущественной активации заднего ядра гипоталамуса, с угнетением через 8 ч после введения и восстановлением активности на следующие сутки. Согласно данным фармакокинетики, действие препарата продолжается около 6–8 ч, т.е. признаки угнетения связаны с процессом

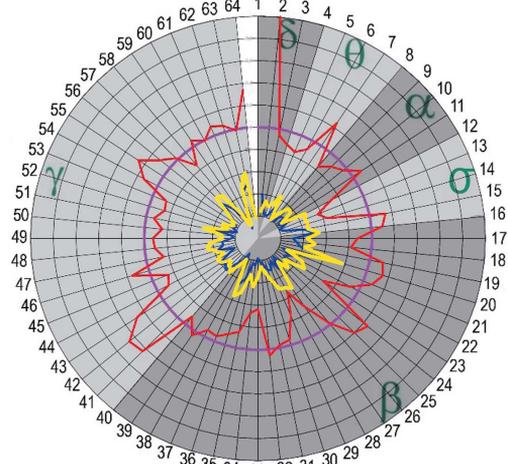


Рис. 10. Параметры ЭГМ и НЭМ через 45 мин после введения ксилазина. Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 10. BE and NBE parameters 45 min after the administration of xylazine. For all designations, refer to Fig. 3.

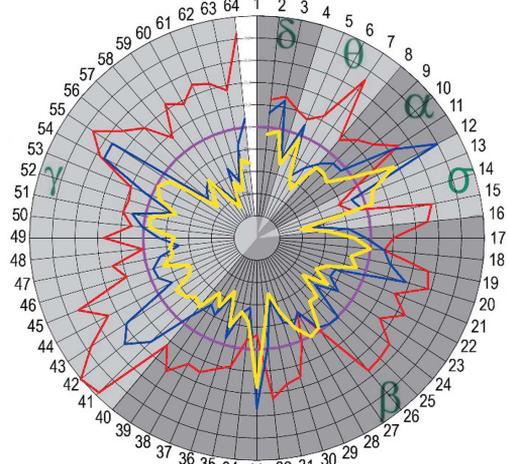


Рис. 11. Параметры ЭГМ и НЭМ через 1 ч после введения ксилазина. Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 11. BE and NBE parameters 1 h after the administration of xylazine. For all designations, refer to Fig. 3.

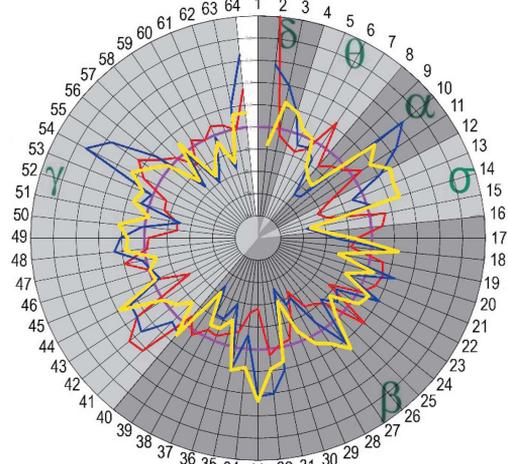


Рис. 12. Параметры ЭГМ и НЭМ через 24 ч после введения ксилазина. Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 12. BE and NBE parameters 24 h after the administration of xylazine. For all designations, refer to Fig. 3.

элиминации, а наблюдаемые через 24 ч результаты отражают остаточные эффекты препарата, имеющего достаточно длительный период полувыведения (около 10 ч).

Результаты влияния ксилазина на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 9–12.

Депримирующее действие препарата прослеживается уже через 20 мин после введения: НЭМ отражает угнетение исследуемой области мозга, наибольшая мощность наблюдается на частотах около 54–56 и 64 Гц (β- и γ-диапазоны по традиционной классификации).

Через 45 мин после введения данные эффекты угнетения усиливаются. Спектральные характеристики ЭГМ на всем анализируемом частотном диапазоне минимальны (снижение на 60–80% по сравнению с фоном).

Однако уже через 1 ч после введения картина ЭГМ начинает восстанавливаться. Наибольшая мощность приходится на частоты около 8–12 и 32–33 Гц. Наблюдаемые эффекты отражают, по всей види-

мости, окончание действия тестируемого средства.

Через 24 ч общая картина ЭГМ практически не отличима от фоновых замеров. Преобладающие всплески регистрируются на 10 и 54 Гц, т.е. в α- и γ-диапазонах, согласно принятому делению. Наблюдаемые эффекты позволяют заключить, что существенного влияния препарата на активность мозга на данном этапе исследования не имеется.

Таким образом, депримирующее, угнетающее действие ксилазина проявляется практически сразу после введения, что согласуется с фармакокинетическими параметрами ($S_{max} = 20\text{--}30$ мин). Эффект быстрый и короткий, в связи с чем препарат используется в качестве наркоза при проведении хирургических вмешательств и других процедур, связанных с седацией, анальгезией и миорелаксацией.

Результаты влияния кофеина на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 13–18.

Активирующее действие препарата, проявляющееся в возбуждении переднего отдела гиппокампа, прослеживается уже через 10 мин после введения: наибольшая мощ-

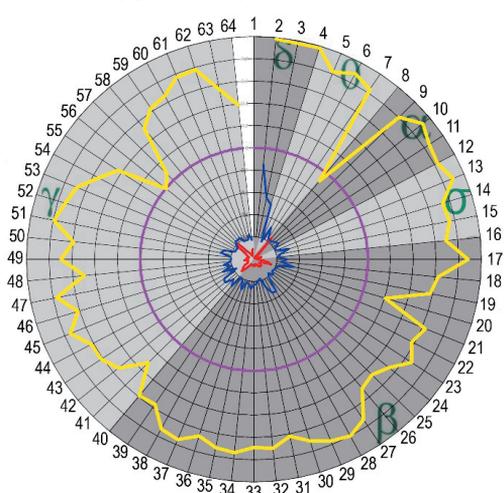


Рис. 13. Параметры ЭГМ и НЭМ через 10 мин после введения кофеина.

Отдел мозга: HIPa — Hippocampus anterior — передний отдел гиппокампа.

Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 13. BE and NBE parameters 10 min after the administration of caffeine. Brain division: HIPa — Hippocampus anterior — anterior hippocampus.

For all designations, refer to Fig. 3.

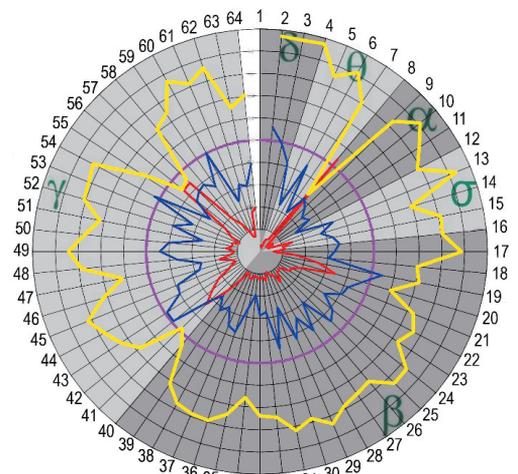


Рис. 14. Параметры ЭГМ и НЭМ через 20 мин после введения кофеина. Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 14. BE and NBE parameters 20 min after the administration of caffeine. For all designations, refer to Fig. 3.

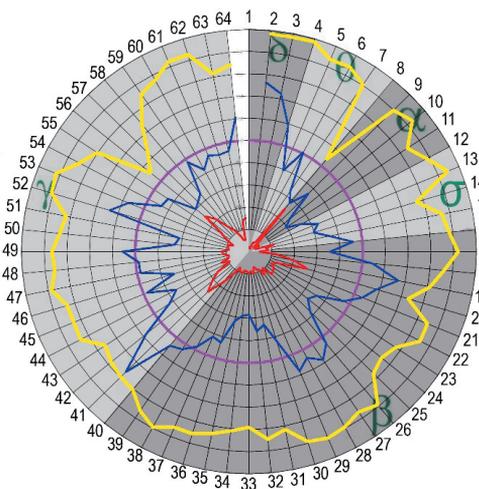


Рис. 15. Параметры ЭГМ и НЭМ через 1 ч после введения кофеина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 15. BE and NBE parameters 1 h after the administration of caffeine. For all designations, refer to Fig. 3.

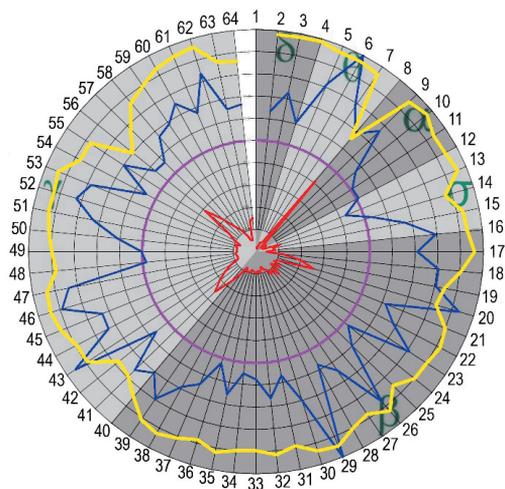


Рис. 16. Параметры ЭГМ и НЭМ через 4 ч после введения кофеина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 16. BE and NBE parameters 4 h after the administration of caffeine. For all designations, refer to Fig. 3.

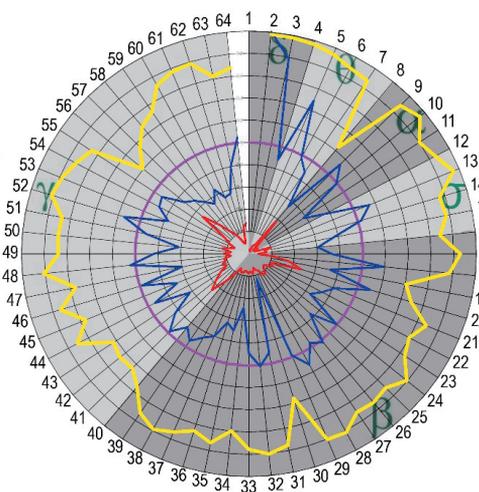


Рис. 17. Параметры ЭГМ и НЭМ через 6 ч после введения кофеина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 17. BE and NBE parameters 6 h after the administration of caffeine. For all designations, refer to Fig. 3.

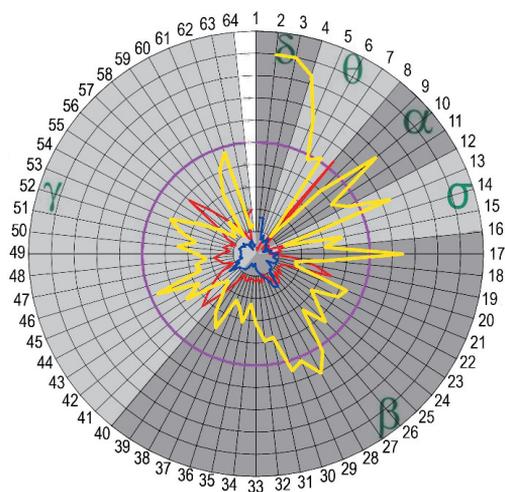


Рис. 18. Параметры ЭГМ и НЭМ через 24 ч после введения кофеина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 18. BE and NBE parameters 24 h after the administration of caffeine. For all designations, refer to Fig. 3.

ность ЭГМ наблюдается на частоте 2 Гц. На кривой НЭМ особенно выражены возрастания мощности на частотах около 8–9 и 58–61 Гц (около 80% разницы по сравнению с фоном).

Через 20 мин после введения общая картина сохраняется, однако исходная кривая

имеет более скачкообразный вид. Указанные выше преобразования спектральных характеристик прослеживаются еще более отчетливо (120% от фона).

Через 1 ч после введения также наблюдается активация исследуемой зоны мозга, однако на исходном графике преобладающая

мощность смещается в область 2–3, 17–19, 33–41 и 51–52 Гц, т.е. δ -, β - и γ -диапазонов, согласно ранее принятой классификации.

Через 4 ч после введения препарата преобладающие диапазоны вновь сглаживаются, но эффекты активации сохраняются.

Те же результаты характерны и для периода 6 ч после введения, при этом вновь можно заметить преобладание на исходной кривой частоты 2–3 Гц (δ -диапазона, по принятому делению).

Через 24 ч после введения отмечается угнетение исследуемой зоны мозга в высоких частотных диапазонах (30 Гц и выше), а в диапазоне от 1 до 30 Гц мощность ЭГ практически сходна с таковой в фоновых измерениях.

Длительное возбуждение переднего отдела гиппокампа, характеризующее активирующее действие кофеина, проявляется практически сразу после введения и сохраняется на протяжении минимум 6 ч, что обуславли-

вает его применение в качестве эффективно-го психостимулирующего средства.

Результаты влияния сертралина на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 19–24.

Через 30 мин после введения тестируемого средства наблюдаются депримирующие (угнетающие) эффекты в области поясной извилины, основная мощность регистрируется на частотах 7 и 17–19 Гц, т.е. в θ - и β -диапазонах, согласно ранее принятой классификации. На кривой НЭМ некоторые дополнительные пики обнаруживаются в области 10–13 Гц (условно α - и σ -диапазоны).

Через 1 ч после введения исходная кривая имеет скачкообразный вид, спектральные характеристики распределяются по всему анализируемому частотному диапазону, при этом угнетение данной зоны мозга сменяется на активацию.

Через 2 ч после введения вновь наблюдается картина, характерная для 30 мин. Преобладающая мощность обнаруживается на частотах около 18 и 40 Гц (β -диапазон, согласно принятому делению). Кривая НЭМ по-прежнему рваная (множество пиков сходной мощности), превалируют эффекты угнетения.

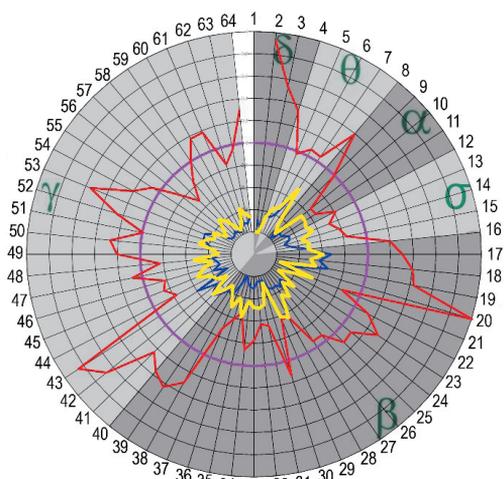


Рис. 19. Параметры ЭГМ и НЭМ через 30 мин после введения сертралина.

Отдел мозга: GC — Gyrus cingule — поясная извилина. Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 19. BE and NBE parameters 30 min after administration of sertraline.

Brain Department: GC — Gyrus cingule — cingulate gyrus.

For all designations, refer to Fig. 3.

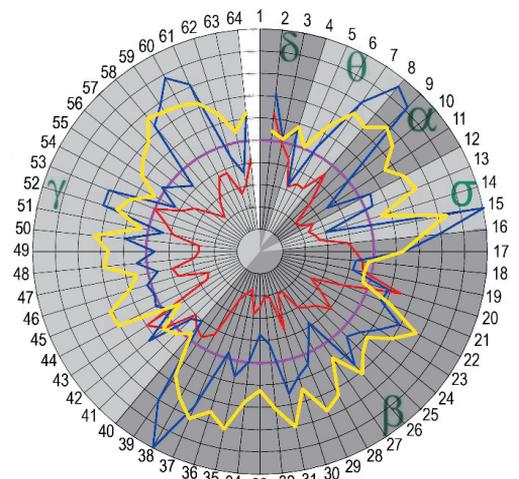


Рис. 20. Параметры ЭГМ и НЭМ через 1 ч после введения сертралина. Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 20. BE and NBE parameters 1 h after the administration of sertraline. For all designations, refer to Fig. 3.

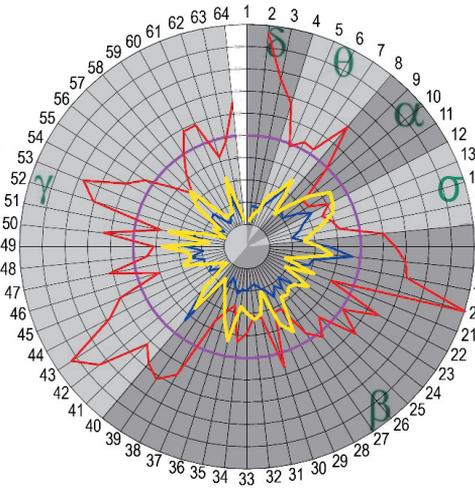


Рис. 21. Параметры ЭГМ и НЭМ через 2 ч после введения сертралина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 21. BE and NBE parameters 2 h after the administration of sertraline. For all designations, refer to Fig. 3.

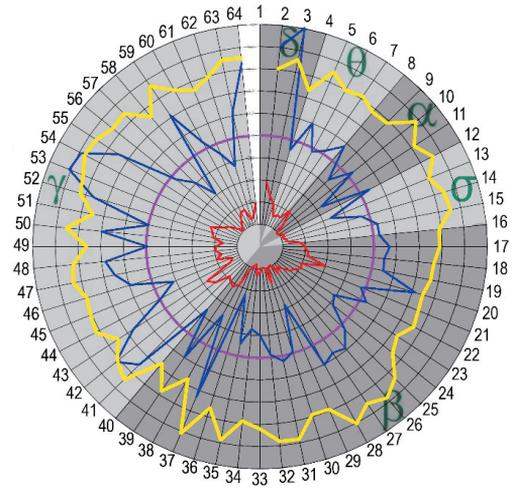


Рис. 22. Параметры ЭГМ и НЭМ через 4 ч после введения сертралина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 22. BE and NBE parameters 4 h after the administration of sertraline. For all designations, refer to Fig. 3.

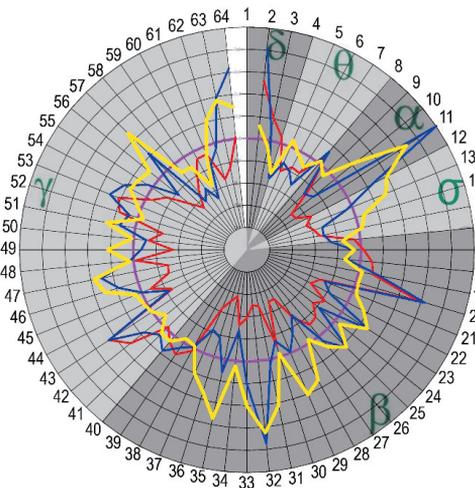


Рис. 23. Параметры ЭГМ и НЭМ через 6 ч после введения сертралина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 23. BE and NBE parameters 6 h after the administration of sertraline. For all designations, refer to Fig. 3.

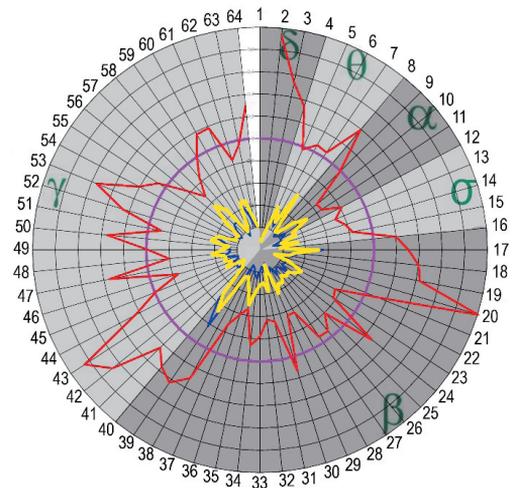


Рис. 24. Параметры ЭГМ и НЭМ через 24 ч после введения сертралина. Все обозначения — как на рис. 3.
Fig. 24. BE and NBE parameters 24 h after the administration of sertraline. For all designations, refer to Fig. 3.

Через 4 ч после введения вновь наблюдается возбуждение, пики мощности на исходной кривой смещаются в область 41–42, 54–55, 64 Гц (условно γ -диапазона) Кривая НЭМ без видимых экстремумов.

Через 6 ч после введения картина НЭМ близка к фоновой, наибольшая мощ-

ность — в области 11, 32, 35, 57 Гц (α - и β -диапазоны, согласно традиционной классификации).

Через 24 ч после введения биоэлектрическая активность в исследуемой зоне практически затухает, обнаруживаются единичные пики на частоте около 39 Гц.

Наблюдаемые депримирующие эффекты сходны с таковыми на 30 мин анализа.

Разнонаправленное действие сертралина на поясную извилину, по-видимому, отра-

жает особенности его антидепрессивного действия, а схожесть результатов анализа сразу после введения и на следующие сутки может свидетельствовать о накопительных эффектах тестируемого препарата.

Результаты влияния фенотропила на параметры ЭГМ и НЭМ представлены на рис. 25–28.

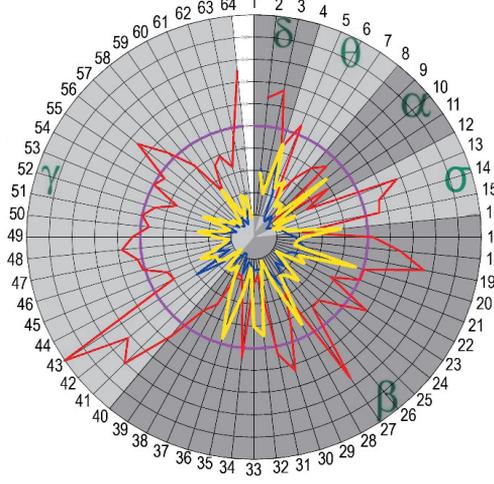


Рис. 25. Параметры ЭГМ и НЭМ через 1 ч после введения фенотропила. Отдел мозга: Pr — Gyrus prorealis — прореальная извилина.

Все обозначения — как на рис. 3.

Fig. 25. BE and NBE parameters 1 h after the administration of phenotropyl.

Brain department: Pr — Gyrus prorealis — proreal gyrus. For all designations, refer to Fig. 3.

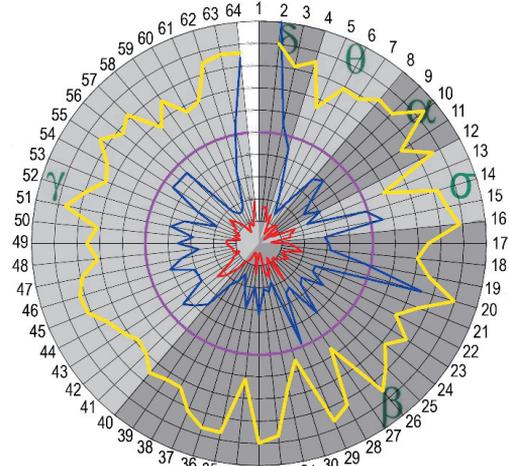


Рис. 26. Параметры ЭГМ и НЭМ через 2 ч после введения фенотропила. Все обозначения — как на рис. 3. **Fig. 26.** BE and NBE parameters 2 h after the administration of phenotropyl. For all designations, refer to Fig. 3.

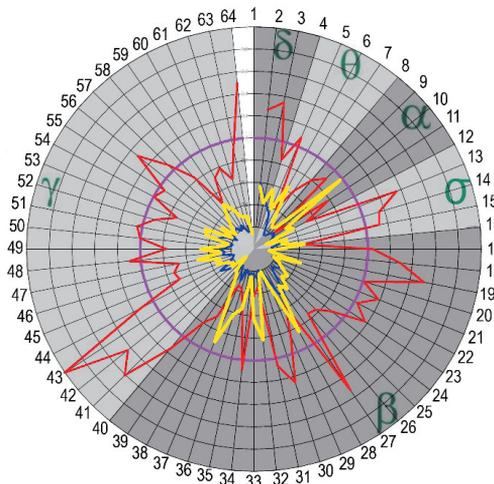


Рис. 27. Параметры ЭГМ и НЭМ через 4 ч после введения фенотропила. Все обозначения — как на рис. 3. **Fig. 27.** BE and NBE parameters 4 h after the administration of phenotropyl. For all designations, refer to Fig. 3.

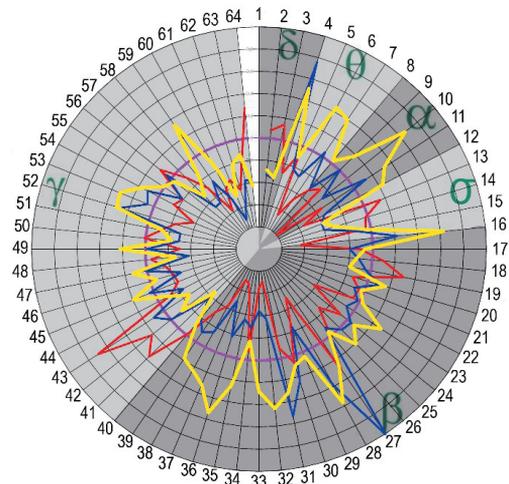


Рис. 28. Параметры ЭГМ и НЭМ через 24 ч после введения фенотропила. Все обозначения — как на рис. 3. **Fig. 28.** BE and NBE parameters 24 h after the administration of phenotropyl. For all designations, refer to Fig. 3.

Через 1 ч после введения тестируемого средства наблюдается его депримирующее действие на прореальную извилину: НЭМ отражает угнетение исследуемой области мозга и имеет скачкообразный вид, наибольшая мощность обнаруживается в первой половине частотного диапазона (1–36 Гц).

Через 2 ч после введения на исходной ЭГМ преобладающая мощность регистрируется в широком диапазоне частот: около 2, 14–15, 19–20, 53–57, 60–64 Гц. Общая картина на данном этапе исследования характеризуется активирующим действием в исследуемой области мозга, без явных экстремумов на кривой НЭМ.

Через 4 ч после введения вновь наблюдается обратный эффект: угнетение, наибольшая мощность обнаруживается в первой половине частотного диапазона (до 37 Гц).

Через 24 ч после введения на исходной кривой преобладающие спектральные характеристики обнаруживаются на частотах около 4, 27 и 31 Гц, картина НЭМ в целом близка к фоновым значениям.

Таким образом, разнонаправленное влияние фенотропила на прореальную извилину, по-видимому, отражает особенности его ноотропного действия, а отсутствие существенного влияния на мозг через 24 ч свидетельствует о выведении препарата ($T_{1/2}=3-5$ ч) на этом временном промежутке.

Заключение

Последние десятилетия стало тенденцией говорить о системном кризисе психофармакологии [21]. Так, с начала века количество исследовательских программ по поиску новых психотропных средств сократилось на 75–80%. Ряд фирм (Pfizer, Bayer, Novartis, Roche и др.) практически остановили разработку новых психотропов. Стагнация определяется отсутствием как новых предложений со стороны психиатрии, так и прорывных технологий в экспериментальной фармакологии [32]. Клиническая

фармакология практически выпала из этого процесса, утонув в фармакоэкономике и фармакоэпидемиологии, работая по заказам транснациональных фармацевтических гигантов. Кроме того, поиск новых инновационных средств не может строиться на рутинных, «дедовских» методиках [27].

Созданные в самом начале 1950-х гг. антипсихотические средства (хлорпромазин), антидепрессанты (имипрамин), бензодиазепины до сих пор не рассматриваются как антидофаминовые, нейротрансмиттерные и ГАМК-эргические средства соответственно [37]. Новые средства, такие как СИОЗС, атипичные нейролептики и т.д., уступают «старым» по эффективности [19]. Важным сдерживающим фактором прогресса психофармакологии является отсутствие адекватных методических приемов, включая транскраниальную стимуляцию [22]. Ограничение с использованием животных в эксперименте стало всемирным, а чуть ли не единственным объектом исследования стала лабораторная крыса [13, 16].

Один пример. Брошенная в холодную воду крыса барахтается, а когда замирает, то это оценивают как «депрессию», потому что имипрамин удлиняет ее барахтанье. Другой тест: взбегание крысы по скользкой веревке «до отказа». Это также тест и на «депрессию», и на «тревожность» [3]. Но какая связь этих явлений с нозологическими и социальными процессами у человека? А ведь эти данные с крыс без всяких поправок переносятся на человека [12, 29, 36]. Но ведь сколько бы крыса ни взбегала по веревочке, ей никогда не придет мысль набросить ее себе на шею. Другой пример: измерение времени, которое крыса проводит на освещенном, открытом пространстве, не прячась, принято за тест для оценки уровня тревожности [3]. Используются самцы крыс, тогда как тревожность у женщин встречается в 10 раз чаще, чем у мужчин [5, 15, 35].

Зацикленность на молекулярных механизмах поведения крыс, эволюционная дистанция между их мозгом и мозгом человека колоссально разграничивает человеческую тревожность, депрессию [34], психоз и паркинсонизм [30, 31] от полученных на крысиных моделях. Более того, за последние 50 лет крысы использовались почти в 6500 масштабных экспериментах, и только в 500 исследованиях задействованы другие животные [23].

Роль вторичных мессенджеров, нейротрансмиссии, тривиальных крысиных методик не отвечает современным вызовам инновационной медицины [25]. ПЭТ (позитронно-эмиссионная томография), эпигенетика, геновая инженерия, пептидный, метаболомный анализ, нейровизуализация, микроминиатюризация в физикохимии и технике уже стоят на пути открытий [24].

Нейровизуализация прогрессивно внедряется в биологию и медицину. Например, с ее помощью удастся четко диагностировать неврологические нарушения, маскирующиеся под психические расстройства [17]. К методам нейровизуализации относятся: ПЭТ, ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография), фМРТ (функциональная магнитнорезонансная томография), МЭГ (магнитоэнцефалография), биохимические маркеры (например, TSPO с радиометкой, протеин-транслокатор) и др. Однако эти методы направлены на диагностику и никак не демонстрируют эффективность лечения, а тем более не раскрывают механизмы действия нейропсихотропных средств [17, 20].

В общем виде нейровизуализация включает в себя небольшой комплекс методов визуализации структуры, функции и биохимических параметров мозга или его частей [3]. Хотя эти методы и постепенно пополняются, однако вопросы нейровизуализации эффектов и механизмов действия нейропсихотропных средств нами рассматриваются впервые.

Существует представление, что нормализация — «это просто здравый смысл, а любой компетентный профессионал и сам «естественным образом» спроектирует полностью нормализованную базу данных (БД) без необходимости применять теорию» [14]. В то же время процесс преобразования отношений БД к виду, отвечающему нормальным формам, совсем не прост и называется нормализацией. Объем БД при нормализации обычно уменьшается [21, 33]. Не погружаясь в детали, следует отметить, что есть шесть основных нормальных БД. Цель нормализации в том и состоит, чтобы исключить избыточное дублирование данных и множество малозначимых допустимых значений [28] и результатов, далеко не всегда укладывающихся в устоявшиеся представления. Наши данные разрушают тривиальные представления, что, например, психостимуляторы оказывают лишь возбуждающее действие, а при введении нейрореплетика будет доминировать тотальное депримирующее действие. Сам характер изменения интрацентральных отношений делает картину психотропных эффектов мозаичной и непредсказуемой заранее.

В статье показано, что изменения параметров НЭМ, наблюдаемые при воздействии различных нейропсихоактивных средств, информативно и убедительно отражают активность анализируемых участков мозга и являются маркерами преобразований интрацентральных отношений головного мозга животных.

Различные отделы мозга реагируют на нейротропные средства в одних случаях однотипно, в других — разнонаправленно. Седативные средства, антидепрессанты, ноотропы и СИОЗС (доксиламин, сертралин, фенотропил) характеризуются фазностью действия, т.е. чередованием периодов активации и угнетения компетентных отделов головного мозга, а наркотизирующие и активирующие средства (ксилазин и кофеин соответственно) имеют более ста-

бильные эффекты в ЭГМ, отличаясь однонаправленностью действия в течение всего периода влияния, совпадающего с данными фармакодинамики и фармакокинетики.

Так, например, передний отдел гиппокампа формирует и контролирует активирующие реакции, а проречальная и поясная извилины, заднее ядро гипоталамуса — преимущественно депримирующие процессы.

Многокомпонентное действие седативных, снотворных, ноотропных препаратов (доксиламин, сертралин, фенотропил) связано с выраженной активностью σ -ритма (13–15 Гц), который, по мнению ряда авторов, характеризуется «сонными веретенами». В действии ксилазина, оказывающего наркотизирующее влияние, отмечается

выраженная активация γ -ритма на частотах около 54–55 Гц, а на фоне влияния психостимулятора кофеина — угнетение в области 50–60 Гц. Наблюдаемые сходства и различия с этими областями в общем графике ЭГ могут свидетельствовать об информативности получаемых данных в высоких частотных диапазонах, которые ранее слабо изучались.

Сопоставление наблюдаемых результатов с известными фармакодинамическими и фармакокинетическими параметрами тестируемых средств позволяет считать анализ ЭГМ с помощью инновационных технологий — нормализации электрограмм мозга (НЭМ) — перспективным методом биомедицинских и доклинических исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. — Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2000. — 268 с.
2. Ефремова Т.Н., Куликов М.А. Хаотическая составляющая высокочастотной ЭЭГ человека в состоянии спокойного бодрствования // Журн. высш. нервн. деятельности. — 2002. — Т. 52, № 3. — С. 283–291.
3. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. — М.: Изд-во ВПК, 2007. — 448 с.
4. Каркищенко Н.Н. Психонитропизм лекарственных средств. — М.: Медицина, 1993. — 208 с.
5. Каркищенко Н.Н. Фармакология системной деятельности мозга. — Ростов: Ростиздат, 1975. — 152 с.
6. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Таболякова Л.А., Мокроусов М.И., Алимкина О.В. Конвергентная валидация интрацентральных отношений головного мозга животных // Биомедицина. — 2017. — № 3. — С. 16–39.
7. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н., Таболякова Л.А., Харитонов С.Ю., Алимкина О.В. Новые подходы к оценке интрацентральных отношений по показателям оперантного поведения и электрограмм мозга кошек // Биомедицина. — 2018. — № 4. — С. 4–17.
8. Меклер А.А. Применение аппарата нелинейного анализа динамических систем для обработки сигналов ЭЭГ // В сб.: Актуальные проблемы современной математики: ученые записки. Т. 13 (вып. 2) / Под ред. проф. Калашникова Е.В. — СПб.: Изд-во ЛГУ, 2004. — С. 112–140.
9. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под ред. Н.Н. Каркищенко и др. — М.: Профиль-2С, 2010. — 358 с.
10. Цыган В.Н., Боголовский М.М., Миролюбов А.В. Электроэнцефалография / Под ред. М.М. Дьяконова. — СПб.: Наука, 2008. — С. 19–23.
11. Berger H. Über das Elektroencephalogramm des Menschen // Arch. Psychiat. — 1929. — No. 87. — Pp. 527–570.
12. Caton R. The electric currents of the brain // Brit. Med. J. — 1875. — No. 2. — P. 278.
13. Condray R., Morrow L.A., Steinhauer S.R., et al. Mood and behavioral symptoms in individuals with chronic solvent exposure // Psychiatry Res. — 2000. — No. 97(2–3). — Pp. 191–206.
14. Conway C.R., Sheline Y.I., Chibnall J.T., et al. Brain blood-flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment-refractory major depressive disorder // Brain Stimul. — 2012. — No. 5(2). — Pp. 163–171.
15. Date C.J. Date on Database: Writing 2000–2006, Apress, 2006. — 566 p. 1-59059-746-x.
16. Dougherty D.D., Weiss A.P., Cosgrove G.R., et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression // J. Neurosurg. — 2003. — No. 99(6). — Pp. 1010–1017.
17. Drevets W.C., Savitz J., Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders // CNS Spectr. — 2008. — No. 13(8). — Pp. 663–681.
18. Filler A.G. The history, development, and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, DTI. Available from Nature Precedings // Neurosurgical Focus. — 2009.

19. Griebel G., Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery // *Nature reviews drug discovery*. — 2013. — No. 12 (9). — Pp. 667–687.
20. Hyman S. *Psychiatric Drug Development: Diagnosing a Crisis* // *Cerebrum*. — 02.04.2019.
21. Itil T.M. *Short pharmac EEG analysis by measure*. — Oxford Press, 2005. — 314 p.
22. Jeeves M. *Mind Fields: Reflections on the Science of Mind and Brain* // Grand Rapids, MI: Baker Books. — 1994. — No. 134. — P. 21.
23. Kito S., Hasegawa T., Koga Y. Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression // *Brain Stimul.* — 2012. — No. 5(4). — Pp. 547–553.
24. Kreisl W.C., Fujita M., Fujimura Y., et al. Comparison of [(11)C]-(R)-PK 11195 and [(11)C]PBR28, two radioligands for translocator protein (18 kDa) in human and monkey: Implications for positron emission tomographic imaging of this inflammation biomarker // *Neuroimage*. — 2010. — No. 49(4). Pp. 2924–2932.
25. Kreisl W.C., Lyoo C.H., McGwier M., et al. Biomarkers Consortium PET Radioligand Project Team. In vivo radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease // *Brain: J. Neurol.* — No. 136. — Pp. 2228–2238.
26. Liu G.J., Middleton R.J., Hatty C.R., et al. The 18 kDa translocator protein, microglia and neuroinflammation // *Brain Pathol.* — 2014. — No. 24(6). — Pp. 631–653.
27. Masdeu J.C. *Neuroimaging in psychiatric disorders* // *Neurotherapeutics*. — 2011. — No. 8(1). — Pp. 93–102.
28. Nagafusa Y., Okamoto N., Sakamoto K., et al. Assessment of cerebral blood flow findings using 99mTc-ECD single-photon emission computed tomography in patients diagnosed with major depressive disorder // *J. Affect Disord.* — 2012. — No. 140(3). — Pp. 296–299.
29. Nilsson L.-G., Markowitsch H.J. *Cognitive Neuroscience of Memory*. — Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 1999. — P. 57.
30. Polunina A.G., Davydov D.M. EEG correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale // *Int. J. Neurosc.* — 2006. — No. 116(10). — Pp. 1231–1248.
31. Postuma R.B., Aarsland D., Barone P., et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease // *Mov. Disord.* — 2012. — No. 27(5). — Pp. 617–626.
32. Price J.L., Drevets W.C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders // *Trends Cogn. Sci.* — 2012. — No. 16(1). — Pp. 61–71.
33. Sehm B., Schnitzler T., Obleser J., Groba A., Ragert P., Villringer A., Obrig H. Facilitation of inferior frontal cortex by transcranial direct current stimulation induces perceptual learning of severely degraded speech // *J. Neurosci.* — 2013. — No. 33(40). — Pp. 15868–15878. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5466-12.2013
34. Smith K. Mind-reading with a brain scan // *Nature News*. — 2008.
35. Stella F., Radanovic M., Balthazar M.L., et al. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia // *Curr. Opin Psychiatry*. — 2014. — No. 27(3). — Pp. 230–235.
36. Thornton J.F., Schneider H., McLean M.K., et al. Improved outcomes using brain SPECT-guided treatment versus treatment-as-usual in community psychiatric outpatients: a retrospective case-control study // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* — 2014. — No. 26(1). — Pp. 51–56.
37. Willeumier K., Taylor D.V., Amen D.G. Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides // *Transl. Psychiatry*. — 2011. — No. 1. — P. e28.

REFERENCES

1. Gnezdickij V.V. Obratnaya zadacha EhEhG i klinicheskaya ehlektroehncefalografiya [Reverse EEG problem and clinical electroencephalography]. Taganrog: Izd-vo TRTU, 2000. 268 p. (In Russian).
2. Efremova T.N., Kulikov M.A. Haoticheskaya sostavlyayushchaya vysokochastotnoj EhEhG cheloveka v sostoyanii spokojnogo boдрstvovaniya [Chaotic component of the high-frequency EEG of a person in a state of calm wakefulness]. *Zhurn. vyssh. nervn. deyatel'nosti* [J. of Higher Nervous Activity]. 2002. Vol. 52, No. 3. Pp. 283–291. (In Russian).
3. Karkischenko N.N. *Al'ternativy biomeditsiny. T. 2. Klassika i al'ternativy farmakotoksikologii* [Alternatives to biomedicine. Vol. 2. Classics and alternatives to pharmacotoxicology]. Moscow: Izd-vo VPK, 2007. 448 p. (In Russian).
4. Karkischenko N.N. *Psihounitropizm lekarstvennyh sredstv* [Psychunitropism of medicines]. Moscow: Medicina, 1993. 208 p. (In Russian).
5. Karkischenko N.N. *Farmakologiya sistemnoj deyatel'nosti mozga* [Pharmacology of systemic activity of the brain]. Rostov: Rostizdat, 1975. 152 p. (In Russian).
6. Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Mokrousov M.I., Alimkina O.V. *Konvergentnaya validatsiya intratsentral'nyh ot-noshenij golovnogo mozga zhivotnyh* [Convergent validation of intracentral relationships of the brain of animals]. *Biomedicine*. 2017. No. 3. Pp. 16–39. (In Russian).
7. Karkischenko N.N., Fokin Yu.V., Karkischenko V.N., Taboyakova L.A., Kharitonov S.Yu., Alimkina O.V.

- Novye podhody k oценке intracental'nyh otноshenij po pokazatelyam operantnogo povedeniya i ehlektrogramm mozga koshek [New approaches to the assessment of intracental relations in terms of operant behavior and electrograms of the cats brain]. *Biomedicine*. 2018. No. 4. Pp. 4–17. (In Russian).
8. Mekler A.A. Primenenie apparata nelinejnogo analiza dinamiceskikh sistem dlya obrabotki signalov EhEhG [The use of the apparatus for nonlinear analysis of dynamic systems for EEG signal processing]. V sb.: Aktual'nye problemy sovremennoj matematiki: uchenye zapiski. T. 13 (vyp. 2) [In the collection: Actual problems of modern mathematics: scientific notes. Vol. 13 (Issue 2)]. Ed. by prof. Kalashnikov E.V. Saint Petersburg: Izd-vo LGU, 2004. Pp. 112–140. (In Russian).
 9. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomedicinskih issledovaniyah [Manual on laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N.N. Karkischenko, et al. Moscow: Profil'-2S, 2010. 358 p. (In Russian).
 10. Tsygan V.N., Bogolovskij M.M., Mirolyubov A.V. Ehlektroehncefalografiya [Electroencephalography]. Ed. by M.M. D'yakov. Saint Petersburg: Nauka, 2008. Pp. 19–23. (In Russian).
 11. Berger H. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Arch. Psychiat.*, 1929. No. 87. Pp. 527–570.
 12. Caton R. The electric currents of the brain. *Brit. Med. J.*, 1875. No. 2. P. 278.
 13. Condray R., Morrow L.A., Steinhauer S.R., et al. Mood and behavioral symptoms in individuals with chronic solvent exposure. *Psychiatry Res*. 2000. No. 97(2–3). Pp. 191–206.
 14. Conway C.R., Sheline Y.I., Chibnall J.T., et al. Brain blood-flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment-refractory major depressive disorder. *Brain Stimul*. 2012. No. 5(2). Pp. 163–171.
 15. Date C.J. Date on Database: Writing 2000–2006, Apress, 2006. 566 p. 1-59059-746-x.
 16. Dougherty D.D., Weiss A.P., Cosgrove G.R., et al. Cerebral metabolic correlates as potential predictors of response to anterior cingulotomy for treatment of major depression. *J. Neurosurg*. 2003. No. 99(6). Pp. 1010–1017.
 17. Drevets W.C., Savitz J., Trimble M. The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders. *CNS Spectr*. 2008. No. 13(8). Pp. 663–681.
 18. Filler A.G. The history, development, and impact of computed imaging in neurological diagnosis and neurosurgery: CT, MRI, DTI. Available from Nature Precedings. *Neurosurgical Focus*. 2009.
 19. Griebel G., Holmes A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nature reviews drug discovery*. 2013. No. 12 (9). Pp. 667–687.
 20. Hyman S. *Psychiatric Drug Development: Diagnosing a Crisis*. *Cerebrum*. 02.04.2019.
 21. Itil T.M. *Short pharmac EEG analysis by measure*. — Oxford Press, 2005. 314 p.
 22. Jeeves M. *Mind Fields: Reflections on the Science of Mind and Brain*. Grand Rapids, MI: Baker Books. 1994. No. 134. P. 21.
 23. Kito S., Hasegawa T., Koga Y. Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression. *Brain Stimul*. 2012. No. 5(4). Pp. 547–553.
 24. Kreisl W.C., Fujita M., Fujimura Y., et al. Comparison of [(11)C]-(R)-PK 11195 and [(11)C]PBR28, two radioligands for translocator protein (18 kDa) in human and monkey: Implications for positron emission tomographic imaging of this inflammation biomarker. *Neuroimage*. 2010. No. 49(4). Pp. 2924–2932.
 25. Kreisl W.C., Lyoo C.H., McGwier M., et al. Biomarkers Consortium PET Radioligand Project Team. In vivo radioligand binding to translocator protein correlates with severity of Alzheimer's disease. *Brain: J. Neurol*. No. 136. Pp. 2228–2238.
 26. Liu G.J., Middleton R.J., Hatty C.R., et al. The 18 kDa translocator protein, microglia and neuroinflammation. *Brain Pathol*. 2014. No. 24(6). Pp. 631–653.
 27. Masdeu J.C. Neuroimaging in psychiatric disorders. *Neurotherapeutics*. 2011. No. 8(1). Pp. 93–102.
 28. Nagafusa Y., Okamoto N., Sakamoto K., et al. Assessment of cerebral blood flow findings using 99mTc-ECD single-photon emission computed tomography in patients diagnosed with major depressive disorder. *J. Affect Disord*. 2012. No. 140(3). Pp. 296–299.
 29. Nilsson L.-G., Markowitsch H.J. *Cognitive Neuroscience of Memory*. — Seattle: Hogrefe & Huber Publishers, 1999. P. 57.
 30. Polunina A.G., Davydov D.M. EEG correlates of Wechsler Adult Intelligence Scale. *Int. J. Neurosc*. 2006. No. 116(10). Pp. 1231–1248.
 31. Postuma R.B., Aarsland D., Barone P., et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2012. No. 27(5). Pp. 617–626.
 32. Price J.L., Drevets W.C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends Cogn. Sci*. 2012. No. 16(1). Pp. 61–71.
 33. Sehm B., Schnitzler T., Obleser J., Groba A., Ragert P., Villringer A., Obrig H. Facilitation of inferior frontal cortex by transcranial direct current stimulation induces perceptual learning of severely degraded speech. *J. Neurosci*. 2013. No. 33(40). Pp. 15868–15878. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5466-12.2013
 34. Smith K. Mind-reading with a brain scan. *Nature News*. 2008.
 35. Stella F., Radanovic M., Balthazar M.L., et al. Neuropsychiatric symptoms in the prodromal stages of dementia. *Curr. Opin Psychiatry*. 2014. No. 27(3). Pp. 230–235.
 36. Thornton J.F., Schneider H., McLean M.K., et al. Improved outcomes using brain SPECT-guided treat-

ment versus treatment-as-usual in community psychiatric outpatients: a retrospective case-control study. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2014. No. 26(1). Pp. 51–56.

37. Willeumier K., Taylor D.V., Amen D.G. Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides. *Transl. Psychiatry.* 2011. No. 1. P. e28.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каркищенко Николай Николаевич*, д.м.н., проф., acad. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko*, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, supervisor, “Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency”;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, “Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency”;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Фокин Юрий Владимирович, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: fokin-yuri@yandex.ru

Yuriy V. Fokin, PhD Sci. (Biol.), “Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency”;

e-mail: fokin-yuri@yandex.ru

Харитонов Сергей Юрьевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: scbmt@yandex.ru

Sergey Yu. Kharitonov, “Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical and Biological Agency”;

e-mail: scbmt@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author